

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-113040

(43)Date of publication of application : 18.04.2003

(51)Int.Cl.

A61K 7/00  
A61K 7/02  
A61K 7/031  
A61K 7/032  
A61K 7/035  
A61K 7/06  
A61K 7/08  
A61K 7/50

(21)Application number : 2001-308631

(71)Applicant : SHOWA DENKO KK

(22)Date of filing : 04.10.2001

(72)Inventor : KITAGUNI HIDEKAZU  
YONEDA TADASHI  
TSUZUKI SATOSHI  
OGATA EIJI

(54) ANTIBACTERIAL COSMETIC COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an effective and epoch-making antibacterial cosmetic composition friendly to human beings and the environment offering the bactericidal potency of the antibiotic iturin-based peptide for stabilizing cosmetics and making use of the action of the iturin on cell membrane, and having improved percutaneous penetrability of the liposoluble vitamin or the derivative thereof contained in the cosmetics.

SOLUTION: This antibacterial cosmetic composition includes the iturin-based peptide as the active ingredient, and the liposoluble vitamin or the derivative thereof.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-113040  
(P2003-113040A)

(43) 公開日 平成15年4月18日 (2003.4.18)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

データベース\* (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

Y 4 C 0 8 3

H

J

A

7/02

7/02

7/031

7/031

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2001-308631(P2001-308631)

(71) 出願人 000002004

昭和電工株式会社

東京都港区芝大門1丁目13番9号

(22) 出願日

平成13年10月4日(2001.10.4)

(72) 発明者 北國 英一

千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号

昭和電工株式会社総合研究所内

(72) 発明者 米田 正

千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号

昭和電工株式会社総合研究所内

(74) 代理人 100118740

弁理士 柿沼 伸司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性化粧品組成物

(57) 【要約】

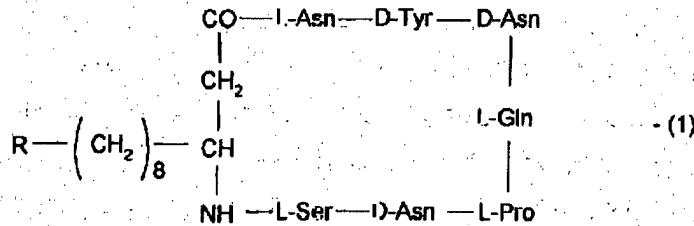
【課題】 抗生作用のあるアイチュリン系ペプチドの殺菌能力を化粧品の安定化用途に供し、さらにアイチュリンの細胞膜への作用を利用した、化粧品に含まれる脂溶性ビタミンや脂溶性を有するビタミンの誘導体の皮膚浸透作用を高めた、ヒト、環境にやさしい効果的で画期的な抗菌性化粧品組成物を提供すること。

【解決手段】 アイチュリン系ペプチドを有効成分とし、アイチュリン系ペプチド、及び脂溶性ビタミンまたは脂溶性ビタミン誘導体を含有することを特徴とする抗菌性化粧品組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】アイチュリン系ペプチドを有効成分とする抗菌性化粧料組成物。

【請求項2】アイチュリン系ペプチドが一般式(1)で



(式(1)中、Rは炭素鎖3～10の直鎖又は分岐上のアルキル基を表す。)

【請求項3】脂溶性ビタミンまたはその誘導体を含有することを特徴とする請求項1または2に記載の抗菌性化粧料組成物。

【請求項4】請求項1ないし3のいずれかに記載の抗菌性化粧料組成物を含有する化粧料。

【請求項5】請求項1ないし3のいずれかに記載の抗菌性化粧料組成物を含有する皮膚用剤。

【請求項6】アクネ、アトピー性皮膚炎の予防または治療剤である請求項5に記載の皮膚用剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、化粧品に用いることのできる安全性が高いアイチュリン系ペプチドを含む抗菌性化粧料組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、化粧品は使用時毎に、直接に、手など人体の一部と接触し、さらに化粧品容器の開封によって空気などを介して外界環境とも触れるために、多種多様な微生物、いわゆる雑菌が製品に混入して、その品質を著しく低下せしめる本質的な危険性を孕んでいる。このため全ての化粧品には、品質を維持する目的で、フェノール類、ヒドロキシ安息香酸エステル類などの低毒性の防菌防カビ剤が配合されている。これらの他に、水銀が特殊な用途に使用されることもある。

【0003】このうち、例えば、フェノール類は防菌防カビ力が弱いので、十分な効果を得るためには、より高濃度で使用することが求められるが、高濃度のフェノール類は共存するタンパク質を変性させてしまうため、現実的に使用できない。

【0004】他方、ヒドロキシ安息香酸エステル類、いわゆるパラベン、真菌類に対して静菌作用があるものの、グラム陰性菌には効果がない。また、パラベン類は水に対して溶解度が低く、例えば、低温で使用する場合には、必要十分量が溶解できないため、満足できる効果が期待できない欠点がある。さらに、パラベン類につい

示される化合物である請求項1に記載の抗菌性化粧料組成物。

【化1】

ては、最近、いわゆる環境ホルモンの疑いが一部で持たれており、必ずしも安全であるとも言えなくなってきている。

【0005】また、例えば、パラベン類を化粧品に添加していても、微生物はこれらに対して抵抗性を獲得してしまうため、防除効果が急速に低下し、ついには効力を失ってしまうという根本的な問題がある。

【0006】近年、化粧料は低刺激性のものが強く要望されており、無着色・無香料やノンアルコールの化粧料が開発され、市場を席捲している。しかしながら、皮膚刺激性に関しては、パラベンをはじめ防腐剤による刺激が大きな要因を占めており、防腐剤を使わない化粧料も検討されているが、この場合、雑菌の繁殖を抑えるために化粧料を低温保管するなどの処置が必要となり、使用に際し極めて不便なものとなる。

【0007】このような中、本発明で使用されるアイチュリン(Iturin)系ペプチドは、真菌類に対して強力な抗生作用を有していることがわかっており、これを微生物汚染の防除に利用する方法が報告されている。例えば、M. A. Klichy (Mycopathologia 127:123-127, 1994)らは、アイチュリンがカビ類に対して強い抗生作用を持つと同時に、動物に対して高い安全性を示すことから、各種穀物の貯蔵時に発生するカビによる微生物汚染についてアイチュリンの防除効果を測定している。その結果、アイチュリンを50～100ppmの濃度で使用すれば、カビの発生を著しく抑制することができると報告している。

【0008】具体的にアイチュリンが示す殺菌力を利用した技術が、例えば、農業園芸分野における植物病原菌の生育抑制に適用する方法について特開昭59-212416号公報、特開昭61-289005号公報、特開昭61-289898号公報に開示されている。また特開平7-143897号公報には、アイチュリンを深在性真菌症の予防乃至治療に用いる方法が開示されている。これによれば、アイチュリンを経口投与或いは皮下、筋肉内または静脈内に注射する非経口投与により用いて、各種真菌感染症の治療を行うというものである。

【0009】この際に問題となるアイチュリンの毒性については、細胞毒性試験においては1～0.5 mg/mL以下の濃度では細胞毒性が認められず、急性毒性試験においてもLD<sub>50</sub>が2,000 mg/Kg以上と、アイチュリンの安全性が高いことが示されている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を併せ持ち、なおかつヒトに対する安全性が極めて高く、安心して反復使用できる天然系抗菌物質について鋭意検討を重ねてきた。その結果、アイチュリン系ペプチドが優れた抗菌性能を有しており、さらに環境中で容易に生分解され、かつヒトや動物に対して無害であり、化粧品組成物として顕著な性能を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

のである。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明は、抗菌性を有するアイチュリンを化粧品に配合することによって、化粧品の抗菌性を増強し、その保存安定性を著しく高めることができる抗菌性化粧料組成物に関する。

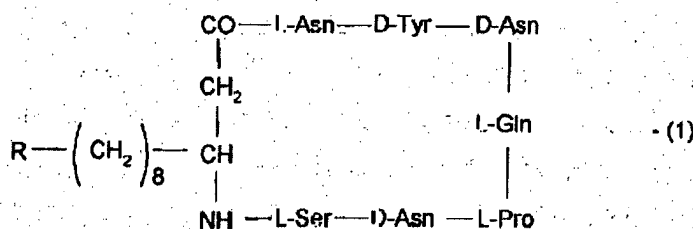
【0012】すなわち、本発明は以下の事項に関する。

(1) アイチュリン系ペプチドを有効成分とする抗菌性化粧料組成物。

(2) アイチュリン系ペプチドが一般式(1)で示される化合物である上記(1)に記載の抗菌性化粧料組成物。

【0013】

【化2】



(式(1)中、Rは炭素鎖3～10の直鎖又は分岐上のアルキル基を表す。)

【0014】(3) 脂溶性ビタミンまたはその誘導体を含有することを特徴とする上記(1)または(2)に記載の抗菌性化粧料組成物。

(4) 上記(1)ないし(3)のいずれかに記載の抗菌性化粧料組成物を含有する化粧料。

(5) 上記(1)ないし(3)のいずれかに記載の抗菌

性化粧料組成物を含有する皮膚用剤。

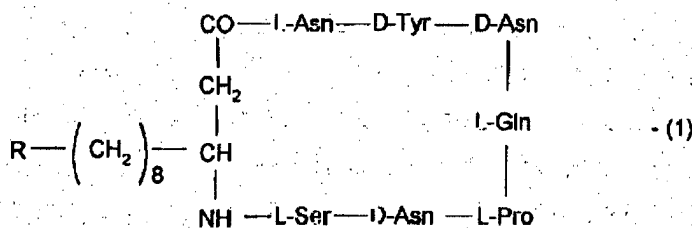
(6) アクネ、アトピー性皮膚炎の予防または治療剤である上記(5)に記載の皮膚用剤。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明で使用されるアイチュリン系ペプチドは、特に限定されないが、下記式(1)

【0016】

【化3】



【0017】(式(1)中、Rは炭素鎖3～10の直鎖又は分岐上のアルキル基を表す。)で示される化合物が好適である。本発明の効果を損なわない範囲内で、構造変化、収縮されたものも使用できることはいうまでもない。

【0018】式中、Rは炭素鎖3～10の直鎖又は分岐上のアルキル基であり、好ましくは、(CH<sub>3</sub>)CHCH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>、(CH<sub>3</sub>)CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、(CH<sub>3</sub>)CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)

H<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>等が挙げられる

【0019】アイチュリンの作用機作は細胞膜に浸透して孔をつくることにあり、この際、アイチュリンは細胞膜成分と疎水的に会合することがわかっている(R. Maget-Dana et al (Toxicology 87,151-174,1994), C. Latoud et al (Can. J. Microbiol 36;384-389,1990))。

【0020】一方、化粧品にも多種多様な疎水性分子がその目的に合わせて配合されており、化粧品として求められる機能を担っていることは言うまでもない。アイチ

ユリンはこのような疎水性成分とも有機的に会合でき、それらの皮膚細胞への接近や浸透を補助する性質が必然的に備わっている。

【0021】そのような疎水性成分の例としては、例えば、L-アスコルビン酸パルミチン酸エステルや、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステルのように、長い炭化水素鎖を持つビタミン類が挙げられるが、これらは細胞膜や細胞質に存在する酵素（エステラーゼ）の作用を受け、その炭化水素鎖が修飾・消化された後に、アスコルビン酸に変換されて生理活性作用を発現することになるので、化粧品に用いれば、ヒトの必須ビタミンを補給できる上、その抗酸化作用をはじめとして有用な機能をもたらすことができる。さらにアスコルビン酸誘導体に限らず、脂溶性ビタミンはもちろんのこと、水溶性ビタミンについても、前述のアスコルビン酸誘導体のように長い炭化水素鎖を有する安定化ビタミンについても同様の効果をもたらすことが期待できる。

【0022】このように本発明は、生理作用を有する有機化合物の誘導体を用いることにより、単に化粧品の安定化剤としての抗菌作用の他に、ヒトに対して有益な機能を招来することも可能である。また、これら誘導体に限らず、アイチュリンが疎水的に会合してつくるミセル構造の中に、それら有益な成分を包み込むこともできるので、同様な効果が期待できる。

【0023】このようにアイチュリンの細胞膜浸透作用並びにミセルの形成によって、結果的に皮膚浸透が促進されて、その生理作用が期待される化合物としては、例えば、ビタミンA、プロビタミンA、ビタミンD、プロビタミンD、ビタミンE、ビタミンKなどの脂溶性ビタミン、チアミン、リボフラビン、ナイアシン、ビタミンB<sub>6</sub>群、パントテン酸、ビオチン、myo-イノシトール、コリン、ホラシン、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンCのような水溶性ビタミン及びその誘導体、ユビキノン、リポ酸、ビタミンF、ビタミンB<sub>13</sub>、ビタミンB<sub>7</sub>、p-アミノ安息香酸、ビタミンP、ビタミンUなどのビタミン様作用因子及びその誘導体が挙げられる。

【0024】本発明の化粧料はアイチュリンを必須成分とするが、加えて、本発明の効果を損なわない範囲で、化粧料に用いられる成分、例えば、化粧品原料基準第二版注解、日本公定書教団編、1984（薬事日報社）、化粧品原料基準外成分規格、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、化粧品原料基準外成分規格追補、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、化粧品種別許可基準、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、および化粧品原料辞典、平成3年（日光ケミカルズ）等、に記載されている成分を配合することができる。

【0025】例えば、油分、高級アルコール、脂肪酸、紫外線吸収剤、粉体、顔料、界面活性剤、多価アルコール・糖、高分子、生理活性成分、溶媒、酸化防止剤、香

料、防腐剤等、添加可能な材料例を以下に羅列するが、むしろ本発明はこれらの例に限定されるものではない。

#### 【0026】(1) 油分の例

エステル系の油相成分：トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸エチル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ブチル、リノール酸エチル、

【0027】リノール酸イソプロピル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ネオペンタン酸イソアラキル、トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリル、トリ2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、カプリル酸セチル、ラウリン酸デシル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、ステアリン酸ステアリル、オレイン酸デシル、リシノレイン酸セチル、ラウリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソトリデシル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソセチル、パルミチン酸イソステアリル、ステアリン酸オクチル、ステアリン酸イソセチル、オレイン酸イソデシル、オレイン酸オクチルドデシル、リノール酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソプロピル、2-エチルヘキサン酸セトステアリル、2-エチルヘキサン酸ステアリル、イソステアリン酸ヘキシル、ジオクタン酸エチレングリコール、ジオレイン酸エチレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、ジ（カプリル・カプリン酸）プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、トリカプリル酸グリセリル、トリウンデシル酸グリセリル、トリイソパルミチン酸グリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、オクタン酸イソステアリル、イソノナン酸オクチル、ネオデカン酸ヘキシルデシル、ネオデカン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸オクチルデシル、ポリグリセリンオレイン酸エステル、ポリグリセリンイソステアリン酸エステル、炭酸ジプロピル、炭酸ジアルキル（C12-18）、クエン酸トリイソセチル、クエン酸トリイソアラキル、クエン酸トリイソオクチル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸オクチルデシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリオクチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ヒドロキシステアリン酸2-エ

チルヘキシル、コハク酸ジ2-エチルヘキシル、アジピン酸ジイソブチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、ステアリン酸コレステリル、イソステアリン酸コレステリル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、オレイン酸ジヒドロコレステリル、イソステアリン酸フィトステリル、オレイン酸フィトステリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソセチル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸ステアリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソステアリル等が挙げられる。

【0028】炭化水素系の油相成分：スクワラン、流動パラフィン、 $\alpha$ -オレフィンオリゴマー、イソパラフィン、セレシン、パラフィン、流動イソパラフィン、ポリブテン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン等が挙げられる。

【0029】動植物油とその硬化油、及び天然由来のロウ：牛脂、硬化牛脂、豚脂、硬化豚脂、馬油、硬化馬油、ミンク油、オレンジラフィー油、魚油、硬化魚油、卵黄油等の動物油及びその硬化油、アボカド油、アーモンド油、オリーブ油、カカオ油、杏仁油、ココナッツ油、ゴマ油、小麦胚芽油、コメ胚芽油、コメヌカ油、サフラワー油、シアバター、大豆油、月見草油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、硬化ナタネ油、パーム核油、硬化パーム核油、パーム油、硬化パーム油、ピーナッツ油、硬化ピーナッツ油、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、ヒマワリ油、ブドウ種子油、ホホバ油、硬化ホホバ油、マカデミアナッツ油、メドホーム油、綿実油、硬化綿実油、ヤシ油、硬化ヤシ油等の植物油及びその硬化油、ミツロウ、高酸価ミツロウ、ラノリン、還元ラノリン、液状ラノリン、カルナバロウ、モンタンロウ等のロウ等が挙げられる。

【0030】シリコーン系の油相成分：ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルシクロポリシロキサン、オクタメチルポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン、ドデカメチルシクロシロキサン、メチルハイドロジェンポリシロキサン、ポリエーテル変性オルガノポリシロキサン、ジメチルシロキサン・メチルセチルオキシシロキサン共重合体、ジメチルシロキサン・メチルステアロキシシロキサン共重合体、アルキル変性オルガノポリシロキサン、末端変性オルガノポリシロキサン、ジメチコノール、シリコーンゲル、アクリルシリコーン、トリメチルシロキシケイ酸、シリコーンRTVゴム等が挙げられる。

【0031】フッ素系の油相成分：パーフルオロポリエーテル、フッ素変性オルガノポリシロキサン、フッ化ビッチ、フルオロカーボン、フルオロアルコール、フルオロアルキル・ポリオキシアルキレン共変性オルガノポリシロキサン等が挙げられる。

【0032】(2) 高級アルコールの例

ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルア

ルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、2-エチルヘキサノール、ヘキサデシルアルコール、オクチルドデカノール等が挙げられる。

【0033】(3) 脂肪酸の例

カプリル酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキン酸、アラキドン酸、ベヘン酸、エルカ酸、2-エチルヘキサノ酸等が挙げられる。

【0034】(4) 紫外線吸収剤の例

パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸アミル、パラアミノ安息香酸エチルジヒドロキシプロピル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸オクチル、パラアミノ安息香酸オクチルジメチル、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸オクチル、サリチル酸トリエタノールアミン、サリチル酸フェニル、サリチル酸ブチルフェニル、サリチル酸ベンジル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、

【0035】ジパラメトキシケイ皮酸モノ2-エチルヘキサノ酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシヒドロケイ皮酸ジエタノールアミン塩、ジイソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、ヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸及びその塩、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシオクトキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、2, 4, 6-トリアニリノ-p-(カルボ-2-エチルヘキシル-1-オキシ)-1, 3, 5-トリアジン、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、メチル-O-アミノベンゾエート、2-エチルヘキシル-2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリレート、フェニルベンゾイミダゾール硫酸、3-(4-メチルベンジリデン)カンフル、イソプロピルジベンゾイルメタン、4-(3, 4-ジメトキシフェニルメチレン)-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジプロピオン酸2-エチルヘキシル等、及びこれらの高分子誘導体やシラン誘導体等が挙げられる。

【0036】(5) 粉体・顔料の例

赤色104号、赤色201号、黄色4号、青色1号、黒色401号等の色素、黄色4号ALレーキ、黄色203号BALレーキ等のレーキ色素、ナイロンパウダー、シルクパウダー、ウレタンパウダー、テフロン（登録商標）パウダー、シリコーンパウダー、ポリメタクリル酸メチルパウダー、セルロースパウダー、デンブ、シリコー

ンエラストマー球状粉体、ポリエチレン末等の高分子、黄酸化鉄、赤色酸化鉄、黒酸化鉄、酸化クロム、カーボンブラック、群青、紺青等の有色顔料、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化セリウム等の白色顔料、タルク、マイカ、セリサイト、カオリン、板状硫酸バリウム等の体質顔料、雲母チタン等のパール顔料、硫酸バリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、珪酸アルミニウム、珪酸マグネシウム等の金属塩、シリカ、アルミナ等の無機粉体、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛等の金属セッケン、ベントナイト、スメクタイト、窒化ホウ素等が挙げられる。これらの粉体の形状（球状、棒状、針状、板状、不定形状、鱗片状、紡錘状等）及び粒子径に特に制限はない。

【0037】なおこれらの粉体は、従来公知の表面処理、例えばフッ素化合物処理、シリコーン処理、シリコーン樹脂処理、ペンダント処理、シランカップリング剤処理、チタンカップリング剤処理、油剤処理、N-アシル化リジン処理、ポリアクリル酸処理、金属セッケン処理、アミノ酸処理、レシチン処理、無機化合物処理、プラズマ処理、メカノケミカル処理等によって事前に表面処理されていてもいなくても構わない。

#### 【0038】(6) 界面活性剤の例

アニオン性界面活性剤：脂肪酸セッケン、 $\alpha$ -アシルスルホン酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルアリルスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、POEアルキルエーテル硫酸塩、アルキルアミド硫酸塩、アルキルリン酸塩、POEアルキルリン酸塩、アルキルアミドリン酸塩、アルキロイルアルキルタウリン塩、N-アシルアミノ酸塩、POEアルキルエーテルカルボン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、アルキルスルホ酢酸ナトリウム、アシル化加水分解コラーゲンペプチド塩、パーフルオロアルキルリン酸エステル等が挙げられる。

【0039】カチオン性界面活性剤：塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化セトステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、臭化ベヘニルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベヘニン酸アミドプロピルジメチルヒドロキシプロピルアンモニウム、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導体第4級アンモニウム塩等が挙げられる。

【0040】両性界面活性剤：カルボキシベタイン型、アミドベタイン型、スルホベタイン型、ヒドロキシスルホベタイン型、アミドスルホベタイン型、ホスホベタイ

ン型、アミノカルボン酸塩型、イミダゾリン誘導体型、アミドアミン型等が挙げられる。

【0041】ノニオン性界面活性剤：プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビット脂肪酸エステル、POEグリセリン脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POE脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油、POE・POP共重合体、POE・POPアルキルエーテル、ポリエーテル変性シリコーンラウリン酸アルカノールアミド、アルキルアミノオキシド、水素添加大豆リン脂質等が挙げられる。天然系界面活性剤：レシチン、サポニン、糖系界面活性剤等が挙げられる。

#### 【0042】(7) 多価アルコール、糖の例

エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、3-メチル-1, 3-ブタンジオール、1, 3-ブチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ラフィノース、エリスリトール、グルコース、ショ糖、果糖、キシリトール、ラクトース、マルトース、マルチトール、トレハロース、アルキル化トレハロース、混合異性化糖、硫酸化トレハロース、プルラン等が挙げられる。またこれらの化学修飾体等も使用可能である。

#### 【0043】(8) 高分子化合物の例

アクリル酸エステル/メタクリル酸エステル共重合体（プラスサイズ、互応化学社製）、酢酸ビニル/クロトン酸共重合体（レジン28-1310、NSC社製）、酢酸ビニル/クロトン酸/ビニルネオデカネート共重合体（28-2930、NSC社製）、メチルビニルエーテルマレイン酸ハーフエステル（ガントレッツES、ISP社製）、T-ブチルアクリレート/アクリル酸エチル/メタクリル酸共重合体（ルビマー、BASF社製）、ビニルピロリドン/ビニルアセテート/ビニルプロピオネート共重合体（ルビスコールVAP、BASF社製）、ビニルアセテート/クロトン酸共重合体（ルビセットCA、BASF社製）、ビニルアセテート/クロトン酸/ビニルピロリドン共重合体（ルビセットCAP、BASF社製）、ビニルピロリドン/アクリレート共重合体（ルビフレックス、BASF社製）、アクリレート/アクリルアミド共重合体（ウルトラホールド、BASF社製）、ビニルアセテート/ブチルマレエート・イソボニルアクリレート共重合体（アドバンテージ、ISP社製）、カルボキシビニルポリマー（カーボボール、BFGoodrich社製）、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体（パミュレン、BFGoodrich社製）等のアニオン性高分子化合物や、ジアルキルアミノエチルメタクリレート重合体の酢酸両性化合物（ユカフォーマー、三菱化学社製）、アク

リル酸オクチルアクリルアミド／アクリル酸ヒドロキシプロピル／メタクリル酸ブチルアミノエチル共重合体（AMPHOMER、NSC社製）等の両性高分子化合物、ビニルピロリドン／ジメチルアミノエチルメタクリレート（4級化物（GAFQUAT、ISP社製））、メチルビニルイミダゾリウムクロリド／ビニルピロリドン共重合体（ルビコート、BASF社製）等のカチオン性高分子化合物、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体（ルビスコールVA、BASF社製）、ビニルピロリドン／ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体（コポリマーVC713、ISP社製）等のノニオン性高分子化合物等がある。また、セルロース又はその誘導体、アルギン酸カルシウム、プルラン、寒天、ゼラチン、タマリンド種子多糖類、キサンタンガム、カラギーナン、ハイメトキシシルベクタン、ローメトキシシルベクタン、グアーガム、アラビアゴム、結晶セルロース、アラビノガラクトン、カラヤガム、トラガカントガム、アルギン酸、アルブミン、カゼイン、カードラン、ジェランガム、デキストラン等の天然由来高分子化合物も好適に用いることができる。

#### 【0044】（9）生理活性成分の例

生理活性成分としては、皮膚に塗布した場合に皮膚に何らかの生理活性を与える物質が挙げられる。例えば、美白成分、抗炎症剤、老化防止剤、紫外線防御剤、スリミング剤、ひきしめ剤、抗酸化剤、発毛剤、育毛剤、保湿剤、血行促進剤、抗菌剤、殺菌剤、乾燥剤、冷感剤、温感剤、ビタミン剤、アミノ酸、創傷治癒促進剤、刺激緩和剤、鎮痛剤、細胞賦活剤、酵素成分等が挙げられる。

【0045】これらの好適な配合成分の例としては、例えばアシタバエキス、アボカドエキス、アマチャエキス、アルテアエキス、アルニカエキス、アロエエキス、アンズエキス、アンズ核エキス、イチヨウエキス、ウイキョウエキス、ウコンエキス、ウーロン茶エキス、エイジツエキス、エチナシ葉エキス、オウゴンエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、オオムギエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、オランダカラシエキス、オレンジエキス、海水乾燥物、海藻エキス、加水分解エラスチン、加水分解コムギ末、加水分解シルク、カモミラエキス、

【0046】カロットエキス、カワラヨモギエキス、甘草エキス、カルカデエキス、カキョクエキス、キウイエキス、キナエキス、キューカンバーエキス、グアノシン、クチナシエキス、クマザサエキス、クララエキス、クルミエキス、グレープフルーツエキス、クレマティスエキス、クロレラエキス、クワエキス、ゲンチアナエキス、紅茶エキス、酵母エキス、ゴボウエキス、コメヌカ発酵エキス、コメ胚芽油、

【0047】コンフリーエキス、コラーゲン、コケモモエキス、サイシンエキス、サイコエキス、サイタイ抽出液、サルビアエキス、サボンソウエキス、ササエキス、

サンザシエキス、サンショウエキス、シイタケエキス、ジオウエキス、シコンエキス、シソエキス、シナノキエキス、シモツケソウエキス、シャクヤクエキス、ショウブ根エキス、シラカバエキス、スギナエキス、セイヨウキズタエキス、セイヨウサンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイヨウハッカエキス、セージエキス、ゼニアオイエキス、センキュウエキス、センブリエキス、ダイズエキス、タイソウエキス、タイムエキス、茶エキス、チョウジエキス、チガヤエキス、チンピエキス、トウキエキス、トウキンセンカエキス、トウニンエキス、トウヒエキス、ドクダミエキス、トマトエキス、納豆エキス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、ノバラエキス、ハイビスカスエキス、バクモンドウエキス、パセリエキス、蜂蜜、ハママリスエキス、パリエタリアエキス、ヒキオコシエキス、ビスパロール、ビワエキス、フキタンポポエキス、フキノトウエキス、ブクリョウエキス、ブッチャーブルームエキス、ブドウエキス、

【0048】プロポリス、ヘチマエキス、ベニバナエキス、ペパーミントエキス、ボダイジュエキス、ボタンエキス、ホップエキス、マツエキス、マロニエエキス、ミズバショウエキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、モモエキス、ヤグルマギクエキス、ユーカリエキス、ユキノシタエキス、ユズエキス、ヨクイニンエキス、ヨモギエキス、ラベンダーエキス、リンゴエキス、レタスエキス、レモンエキス、レンゲソウエキス、ローズエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス、ローヤルゼリーエキス等を挙げることができる。

【0049】また、デオキシリボ核酸、ムコ多糖類、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、キチン、キトサン、加水分解卵殻膜などの生体高分子、アミノ酸、加水分解ペプチド、乳酸ナトリウム、尿素、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、ベタイン、ホエイ、トリメチルグリシンなどの保湿成分、スフィンゴ脂質、セラミド、フィトスフィンゴシン、コレステロール、コレステロール誘導体、リン脂質などの油性成分、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、グリチルリチン酸、 $\beta$ -グリチルレチン酸、塩化リゾチーム、グアイアズレン、

【0050】ヒドロコルチゾン等の抗炎症剤、ビタミンA、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、パントテン酸カルシウム、ビオチン、ニコチン酸アミド、ビタミンCエステル等のビタミン類、アラントイン、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸等の活性成分、トコフェロール、カロチノイド、フラボノイド、タンニン、リグナン、サポニン等の抗酸化剤、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酸などの細胞賦活剤、 $\gamma$ -オリザノール、ビタミンE誘導体などの血行促進剤、レチノール、レチノール誘導体等の創傷治癒剤、



アルブチン、コウジ酸、プラセンタエキス、イオウ、エラグ酸、リノール酸、トラネキサム酸、グルタチオン等の美白剤、セファランチン、カンゾウ抽出物、トウガラシチンキ、ヒノキチオール、ヨウ化ニンニクエキス、塩酸ピリドキシン、DL- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸DL- $\alpha$ -トコフェロール、ニコチン酸、ニコチン酸誘導体、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、アセチルパントテニルエチルエーテル、ビオチン、アラントイン、イソプロピルメチルフェノール、エストラジオール、エチニルエストラジオール、塩化カプロニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸ジフェニヒドラミン、タカナール、カンフル、サリチル酸、ノニル酸バニリルアミド、ノナン酸バニリルアミド、ピロクトンオラミン、ペンタデカン酸グリセリル、L-メントール、モノニトログアヤコール、レゾルシン、 $\gamma$ -アミノ酪酸、塩化ベンゼトニウム、塩酸メキシレチン、オーキシシン、女性ホルモン、カンタリスチンキ、シクロスポリン、ジンクピリチオン、ヒドロコールチゾン、ミノキシジル、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ハッカ油、サダニシキエキス等の育毛剤などが挙げられる。

#### 【0051】(10) 酸化防止剤の例

亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、チオジプロピオン酸ジラウリル、トコフェロール、トリルビグアナイド、ノルジヒドログアヤレチン酸、パラヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルトルエン、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸オクチル、没食子酸プロピル、カロチノイド、フラボノイド、タンニン、リグナン、サボニン、リンゴエキスやチョウジエキスなどの酸化防止効果の認められる植物エキス等が挙げられる。

#### 【0052】(11) 溶媒の例

精製水、エタノール、低級アルコール、エーテル類、LPG、フルオロカーボン、N-メチルピロリドン、フルオロアルコール、揮発性直鎖状シリコン、次世代フロン等が挙げられる。

【0053】さらに本発明の化粧料組成物には、既存の乳化剤等を一般的な濃度で添加することもできる。例えば、化粧品原料基準第二版注解、日本公定書教会展編、1984(薬事日報社)、化粧品原料基準外成分規格、厚生省薬務局審査課監修、1993(薬事日報社)、化粧品原料基準外成分規格追補、厚生省薬務局審査課監修、1993(薬事日報社)、化粧品種別許可基準、厚生省薬務局審査課監修、1993(薬事日報社)、および化粧品原料辞典、平成3年(日光ケミカルズ)等、に記載されている全ての薬剤が使用できる。

【0054】本発明の化粧料組成物が適用できる化粧料としては、例えばファンデーション、白粉、アイシャドウ、アイライナー、アイブロー、チーク、口紅、ネイル

カラー等のメイクアップ化粧料；乳液、クリーム、ローション、カラミンローション、サンスクリーン剤、サンタン剤、アフターシェーブローション、プレシェーブローション、パック料、アクネ対策化粧料、エッセンス等の基礎化粧料；シャンプー、リンス、コンディショナー、ヘアカラー、ヘアトニック、セット剤、養毛料、パーマメント剤等の頭髪化粧料；ボディパウダー、デオドラント、脱毛剤、セッケン、ボディシャンプー、入浴剤、ハンドソープ、香水等が挙げられる。

【0055】本発明の化粧料の剤型としては、特に限定はなく、二層状、油中水型エマルジョン、水中油型エマルジョン、ジェル状、スプレー、ムース状、油性、固形状、シート状、パウダー状など従来公知の剤型を使用することができる。

【0056】本発明は、環境調和型で安全性の高い殺菌成分であるアイチュリン系ペプチドを化粧品等に配合して、その保存安定性を著しく高めることを目指したものである。

【0057】これらは機能性化粧品に含まれる、例えば、抗酸化作用を高めるために配合されるビタミンCの誘導体、ビタミンEなどの脂溶性成分とも会合できるため、それらの物理化学的安定性を高めることができるとともに、それらの細胞膜透過を助けることができる。

【0058】本発明において、皮膚用剤とは、例えばスキンミルク、スキนครリーム、ファンデーションクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、シェービングクリーム、クレンジングフォーム、化粧水、ローション、パック、シャンプー、リンス、育毛剤、養毛剤、染毛剤、整髪料、歯磨、うがい剤、パーマメントウェーブ剤、軟膏、入浴剤、ボディーソープ等の化粧料に、さらに医薬部外品及び医薬品としての効果効能を有する成分が添加されているものをいう。使用時に皮膚に接触させるものならば種類を問わない。また使用者の性別、老若を問わない。

【0059】たとえば、本発明の皮膚用剤には、消炎剤サリチル酸誘導体型消炎剤、アニリン誘導体型消炎剤、鎮けい剤、ピラゾロン誘導体型消炎剤、インドメタシン系消炎剤、メフェナム酸系消炎剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎酵素剤、ステロイド剤、グリチルリチン、アズレン、アラントイン等を配合することができる。これらの消炎剤を併用すると創傷に対する消炎効果が促進される。その使用量は一般的には0.001~10mol/L(皮膚用剤)程度でよい。

【0060】さらに、下記の(1)~(6)の原料集に記載された成分を含有することもできる。

(1)医療薬日本医薬品集第21版1997(薬事日報社、1~2100項)、(2)一般薬日本医薬品集1998-99(薬事日報社、平成9年11月10日発行、1~1100項)、(3)第13改正日本薬局方第一追補(薬業時報社、平成10年1月31日発行、58~190項)、(4)一般薬日本医薬品集1998-99(薬事日報社、平

成9年11月10日発行、1～1100項)、(5)食品衛生法改正に伴う既存添加物名簿関連法令通知集(厚生省生活衛生局食品化学課編、1996年7月10日発行、社会保険出版社、5～221項)、(6)飼料添加物の成分規格等収載書第8版(日本化学飼料協会、平成8年11月18日発行、7～827項)。

【0061】本発明において皮膚用剤は、アクネ、アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患の予防や治療に効果的に使用することができるものである。本発明の皮膚用剤は、剤中に他の有効成分として、抗ニキビ剤、抗男性ホルモン剤、抗菌剤、抗炎症剤、抗酸化剤、ラジカルスカベンジ剤、美白剤等の有効成分として一般に用いられるものを任意に添加し併用することができる。併用される抗男性ホルモン剤有効成分としては、シプロテロンアセテート、スピロノラクトン、エストロゲン、グルココルチコイド等、併用される抗菌剤有効成分としては、エリスロマイシン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、ペニシリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン等の抗生物質、ベンゾイルパーオキシド、ナジフロキサシン、エタノール、塩化ベンザルコニウム、イオウ、パラヒドロキシベンゾエートエステル類、サリチル酸、ヒノキチオール、トリクロサン、ホモスルファミン等の抗菌成分等、併用される抗炎症剤有効成分としてはイブプロフェンピコノール、グリチルリチン、カンファール、インドメタシン等があげられる。

【0062】また併用される他の抗ニキビ剤有効成分としては、トレチノイン、レゾルシン、イソプロピルメチルフエノール、トコフェロール、アスコルビン酸等があげられる。さらに併用される美白剤有効成分としてはプラセンタエキス、コウジ酸、エラグ酸、アルブチン、トラネキサム酸エステル等があげられる。またこの他にカミツレエキス、クマザサエキス、バラエキス、メリッサエキス、ゲンチアナエキス、カンゾウエキス、ホホバエキス、ローズマリーエキス、セージエキス、タイムエキス、ラベンダーエキス、ボタンエキス、ニンジンエキス、アロエエキス、ダイズエキス、シソエキス、ヨモギエキス、ウコンエキス、ヒバエキス、ヒノキエキス、ダイオウエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、イチヨウエキス、クワエキス、チャエキス、グレープ皮エキス、エゴウコギエキス、アマチャズルエキス及び各種の海藻抽出物等、植物由来の抗菌、抗酸化、抗炎症成分を併用することもできる。

【0063】これら併用される有効成分は、その種類と用途により異なるが、0.01%から50%の範囲で添加される。本発明における皮膚用剤は、製剤担体と共に公知の製剤技術によって、用途に適した任意の製剤形態として用いることができる。これらは例えば、貼付剤、絆創膏、油性軟膏剤、水性軟膏剤、硬膏剤、リニメント剤、ゲル剤、クリーム、美容液、ローション、乳液、化粧水、パック、プラスター、石鹸、洗顔剤、ボディソープ、ヘアトリートメント剤、リンス等である。これらの

剤を調製するために添加される成分としては、通常一般に用いられる成分を任意に用いることができる。これらは例えば、界面活性剤、油分、アルコール類、保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調整剤、香料、色素、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、アミノ酸類などである。

【0064】本発明の皮膚用剤の用途は、ニキビに限定されずトレチノインの適用可能な全ての用途に有効である。その用途としては、皮膚炎、発毛促進に対する効果も含まれる。例えばミノキシジル等の発毛成分とトレチノインの混合処方にも使用することができる。トレチノインは欧米では通常0.05～0.1の範囲で使用されているが、人によってはトレチノイン0.01%でも皮膚にかぶれ、湿疹等の刺激症状が発生する場合がある。このような場合においてトレチノイン0.1%～0.001%と本発明の皮膚用剤を0.1～10質量%で併用するのが効果的である。

【0065】本発明を構成するアイチュリンについては、例えば、特開平7-143897号公報に開示されているバチルスアミロリキファシエンス株、特開平2-209803号公報や特開平5-51305号公報に開示されるバチルスズブチリス株が挙げられる。このようにアイチュリンを産生できる微生物としては、バチルス属株がもっともよく知られており、その中でもバチルスアミロリキファシエンス、バチルスズブチリスが有名である。同様にサーファクチンについても米国特許公報5958728号にあるようにバチルス属株が産生することが知られているが、本発明を完成するアイチュリンについては、これらバチルス属株に限定されるものでないことは言うまでもない。

【0066】

【実施例】以下、本発明の抗菌性化粧料組成物について、実施例により、さらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例によりなんら限定されるものではない。

【0067】(実施例1)アイチュリン濃度と抗菌効果との相関

予め用意した酵母細胞 (*Saccharomyces cerevisiae*) の培養液に、アイチュリンを表1に示すように各々0～80  $\mu$ Mの濃度範囲で混合し、室温(25℃)で5時間インキュベートした後、培養液をメンブレンフィルター(直径0.22  $\mu$ m)で濾過し、濾過液に含まれる細胞質成分を、紫外吸収(260nm及び280nm)により測定した。その結果を表1に示す。

【0068】本試験は、アイチュリンの作用により、酵母細胞の細胞膜が破壊された程度を観測するものであり、表1の数値は酵母細胞が完全に破壊された場合の最大値(100%)に対する比率(%)を意味している。さらにまた、アイチュリンにビタミンE(20  $\mu$ M)を添加した場合についても調べた。この結果から、アイチュリン濃度に依存して、酵母細胞の破壊が進むことを示

している。またビタミンEを加えても、若干の増強効果がみられることから、アイチュリンが細胞膜に作用する際に、脂溶性のビタミンEもそのミセル構造形成に関与

していることが伺われる。

【0069】

【表1】

アイチュリン	260nm	280nm
20 $\mu$ M	14%	8%
40 $\mu$ M	24%	16%
60 $\mu$ M	38%	30%
80 $\mu$ M	65%	46%
40 $\mu$ M+VE	30%	22%

※VE: ビタミンE (20  $\mu$ M)

#### 【0070】(実施例2) カビ抵抗性試験

市販のアイチュリン (Iturin A: シグマ社製) を用い、防カビ性能 (カビ抵抗性試験; JIS Z2911に基づく) について試験した。試験に用いたカビは次の通りである。これらのカビはいずれも防腐系の評価で使用される代表的な指標菌である。

【0071】・Aspergillus niger ATCC 9642

・Penicillium luteum ATCC 9644

・Cladosporium herbarum IAM. F517

・Trichoderma T-1 ATCC 9645

・Chaetomium globosum ATCC 6205

【0072】飼料 (アイチュリン100マイクロMを含

む懸濁液) をNo. 5ろ紙に懸浸させ、乾燥させたあと直径30mmの試験片を作成した。次にJIS Z2911に準拠して、上記の5種の混合菌懸濁液を散布した後、28℃の培養器中で3週間培養を行い、試験片表面のカビの発育を調べた (図1)。

【0073】試験は陽性対照として、一般に化粧品に用いられるパラオキシ安息香酸エチル (0.05%) を用い、アイチュリン試験片と比較した。それを表2に示す。

【0074】

【表2】

劣化条件	アイチュリン	パラオキシ安息香酸エチル
未処理	3 (○)	3 (○)
中性化	3 (○)	3 (○)
温水1ヶ月浸漬	3 (○)	3 (○)
温水2ヶ月浸漬	3 (○)	3 (○)
温水3ヶ月浸漬	3 (○)	2 (×)
温水4ヶ月浸漬	3 (○)	2 (×)

※表中の数値はJIS Z 2911に準拠。

【0075】1……試料表面のカビの発育が1/3を超える

2……試料表面のカビの発育が1/3を超えない

3……試料表面にカビの発育が認められない

( ) 内は、『○: 阻止帯がある、×: 阻止帯がない』を示す。

【0076】処理条件は以下のとおり。

未処理……中性化なし+温水浸漬なし

中性化……「未処理」を高湿度炭酸ガス雰囲気中で中性化

温水浸漬……「未処理」を40℃温水浸漬後、中性化

この結果から、アイチュリンは優れた抗カビ性能を有していることが判明した。

#### 【0077】(実施例3) 抗菌性試験

実施例2と同様、市販のアイチュリンを用いて、抗菌性を評価した。抗菌活性は試験した微生物に対する最小発育阻止濃度 (MIC) で評価した。その結果を表3に示す。試験に使用した指標菌は、化粧料の防腐系の評価で使用される代表的な菌種をはじめ、日常生活において汚染が懸念される代表的な菌種である。

【0078】

【表3】

菌種	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
黄色ブドウ球菌 ( <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213)	100
連鎖球菌 ( <i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 29242)	100
大腸菌 ( <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922)	100
緑膿菌 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853)	200
電菌 ( <i>Serratia marcescens</i> )	100
プロテウス菌 ( <i>Proteus mirabilis</i> )	100
枯草菌 ( <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633)	50
黄コウジカビ ( <i>Aspergillus oryzae</i> )	25
リシゴ腐乱病菌 ( <i>Valsa ceratosperma</i> )	50
紫紋羽病菌 ( <i>Helicobasidium monpa</i> )	50
灰色ブドウカビ菌 ( <i>Botrytis cinerea</i> )	100
カワラタケ ( <i>Coriolus versicolor</i> 林試1030)	25

【0079】この結果、アイチュリンは低濃度で広い抗菌活性が発揮されていることが明らかとなった。

【0080】(実施例4) ビタミンの皮膚浸透性を高める効果

ヒト皮膚再構築モデルとして市販されているTESTSKIN (東洋紡) を用い、L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル (AAP) を角層側から投与し、アイチュリン (80  $\mu\text{M}$ ) の有無で、それが皮膚に浸透した後に変換されるアスコルビン酸の量及び変換されずに浸透したL-アスコルビン酸パルミチン酸エステルを定量して評価した。

【0081】試験方法は、L-アスコルビン酸パルミチ

ン酸エステル (シグマ社製) 100、200 mM 溶液をヒト皮膚3次モデルに載せ、37℃、5%  $\text{CO}_2$  存在下で2時間静置した後、カルシウムイオンフリーのリン酸緩衝液 (pH 7.2) で洗浄し、凍結保存した。これを0.2%のリン酸を含むアセトニトリル溶液を用いてホモジネートし、遠心 (12,000 rpm  $\times$  5 min) して上清液した後、HPLCで上清液に含まれるアスコルビン酸 (nmol/mg protein) を定量した。その結果を表4に示す。

【0082】

【表4】

AAPサンプル	アスコルビン酸量	AAP量
AAP 100mM	4.5	6.0
AAP 200mM	6.0	6.6
AAP 100mM + ITN	5.5	7.0
AAP 200mM + ITN	8.2	8.0

※ITN: アイチュリン (ITN) 80  $\mu\text{M}$

【0083】この結果、アイチュリンはL-アスコルビン酸パルミチン酸エステルの皮膚浸透を助ける効果があることがはじめて明らかとなった。これはアイチュリンがつくるミセルに、L-アスコルビン酸パルミチン酸エステルの脂溶性部位が相互作用して、その酸化修飾が保護されるためだと考えられる。

【0084】(実施例5) 抗菌性化粧料の調整 (クリー

(1) ワセリン	8.0
(2) ラノリン	2.0
(3) スクワラン	20.0
(4) セタノール	5.0
(5) モノステアリン酸グリセロール	2.0

ム)

下記処方によりクリームを調整した。即ち、(1)~(6)、(10)を加熱溶解し、70℃に保つ (油相)。これに(7)をかき混ぜながら加え溶解させる。次に(8)~(9)を(11)に加熱溶解したものに、かき混ぜながら油相を加える。ホモミキサー処理した後、急冷してクリームを得た。

【0085】以下、配合組成値は質量%を表す。

(6)ポリオキシエチレンモノラウリン酸ソルビタン(20EO)	2.0
(7)アイチュリン	0.7
(8)グリセロール(86%)	5.0
(9)1,3-ブチレングリコール	5.0
(10)香料	0.1
(11)精製水	50.2

【0086】(実施例6)抗菌性化粧料の調整(化粧水)

成分を順次(7)に添加し、均一に混合して調整する。  
【0087】

下記処方により化粧水を調整した。即ち、(1)~(6)の各

(1)エタノール	0.5
(2)1,3-ブチレングリコール	10.0
(3)グリセリン	2.0
(4)ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.6
(5)アイチュリン	1.0
(6)香料	0.06
(7)精製水	85.84

【0088】(実施例7)抗菌性化粧料の調整(乳液)  
下記処方により乳液を調整した。即ち、(1)~(6)の油相を混合し、加熱融解して75℃に保つ。一方、(7)~(10)の水相を混合し、加熱溶解して75℃とし、これに前

記油相を攪拌しながら添加して乳化する。冷却後40℃にて(11)、(12)を添加、混合する。

【0089】

(1)スクワラン	4.0
(2)トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリル	2.0
(3)2-エチルヘキサン酸セチル	3.0
(4)セタノール	0.6
(5)ステアリルアルコール	0.4
(6)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.2
(7)1,3-ブチレングリコール	6.0
(8)ジプロピレングリコール	4.0
(9)ポリオキシエチレン(20EO)ソルビタンモノステアリン酸エステル	0.8
(10)精製水	76.4
(11)アイチュリン	1.5
(12)香料	0.1

【0090】(実施例8)抗菌性化粧料の調整(メイクアップベースクリーム)

下記処方によりメイクアップベースクリームを調整した。即ち、(10)~(12)を(4)で混練し、これを(5)~(7)の水相に添加、混合し、70℃に加熱する。一方、(1)

~(3)の油相成分を混合、加熱して70℃とし、これを前記水相に攪拌しながら添加して乳化する。乳化後冷却して40℃にて(8)~(9)を添加する。

【0091】

(1)ステアリン酸	12.0
(2)セタノール	2.0
(3)自己乳化型グリセリルモノステアリン酸エステル	2.0
(4)プロピレングリコール	10.0
(5)グリセリン	3.0
(6)水酸化カリウム	0.3
(7)精製水	67.6
(8)アイチュリン	1.5
(9)香料	0.1
(10)二酸化チタン	1.0
(11)ベンガラ	0.1
(12)黄酸化鉄	0.4

## 【0092】(実施例9) 抗菌性化粧料の調整(乳液状ファンデーション)

下記処方により乳液状ファンデーションを調整した。即ち、(15)～(19)の顔料を混合後、粉碎機により粉碎する。(12)を70℃に加熱し、(9)を加えてよく膨潤させ、これにあらかじめ(8)を(10)に分散させたものを加

え、さらに(11)を添加し、溶解させる。(1)～(7)の油相は混合し、加熱融解して80℃とする。前記顔料を水相に攪拌しながら加え、コロイドミルを通して75℃とし、前記油相を攪拌しながら加えて乳化し、冷却後40℃にて、(13)～(14)を添加する。

## 【0093】

(1)ステアリン酸	2.4
(2)モノステアリン酸プロピレングリコール	2.0
(3)セトステアリルアルコール	0.2
(4)液状ラノリン	2.0
(5)流動パラフィン	3.0
(6)ミリスチン酸イソプロピル	8.5
(7)グリセリルモノステアリルエーテル	3.5
(8)カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.2
(9)ベントナイト	0.5
(10)イソプレングリコール	4.0
(11)トリエタノールアミン	1.1
(12)精製水	52.5
(13)アイチュリン	2.0
(14)香料	0.1
(15)酸化チタン	8.0
(16)タルク	4.0
(17)ベンガラ	3.0
(18)黄酸化鉄	2.5
(19)黒酸化鉄	0.5

## 【0094】(実施例10) 抗菌性化粧料の調整(クリーム状ファンデーション)

下記処方によりクリーム状ファンデーションを調整した。即ち、(13)～(19)の顔料を混合後、粉碎機により粉碎する。(7)～(10)を混合、溶解させ、加熱する。(1)～

(6)の油相は混合し、加熱溶解して80℃とする。前記顔料を水相に攪拌しながら加え、コロイドミルを通して75℃とし、前記油相を攪拌しながら加えて乳化し、冷却後40℃にて(11)～(12)を添加する。

## 【0095】

(1)ステアリン酸	5.0
(2)親油型グリセリルモノステアリン酸エステル	2.5
(3)モノラウリン酸プロピレングリコール	3.0
(4)セトステアリルアルコール	1.0
(5)流動パラフィン	7.0
(6)ミリスチン酸イソプロピル	8.0
(7)ジグリセリン	3.0
(8)トリエチレングリコール	2.0
(9)トリエタノールアミン	1.2
(10)精製水	44.2
(11)アイチュリン	2.0
(12)香料	0.1
(13)酸化チタン	8.0
(14)カオリン	5.0
(15)タルク	2.0
(16)ベントナイト	1.0
(17)ベンガラ	2.6
(18)黄酸化鉄	2.1
(19)黒酸化鉄	0.3

## 【0096】(実施例11) 抗菌性化粧料の調整(乳液

型アイカラー)

下記処方により乳化型アイカラーを調整した。即ち、(5)～(8)の水相を混合、溶解して加熱し、これにあらかじめ混合、粉碎した(12)、(13)を添加、分散し、75℃に加熱する。これにあらかじめ混合、加熱して均一とし

た(1)～(4)を攪拌しながら添加して乳化し、冷却後(9)～(11)を添加、混合する。

【0097】

(1)ステアリン酸	8.0
(2)白色ワセリン	15.0
(3)パルミチン酸イソプロピル	5.0
(4)ラノリン	5.0
(5)1,3-ブチレングリコール	5.0
(6)ヘキシレングリコール	5.0
(7)トリエタノールアミン	2.0
(8)精製水	51.08
(9)アイチュリン	1.0
(10)ラベンダーエタノール抽出物	1.25
(11)香料	0.15
(12)赤色221号	0.02
(13)群青	1.5

【0098】(実施例12) 抗菌性化粧料の調整(乳化型チークカラー)

下記処方により乳化型チークカラーを調整した。即ち、(11)～(13)の水相を混合、溶解して加熱し、これにあらかじめ混合、粉碎した(16)、(17)を添加、分散し、75

℃に加熱する。これにあらかじめ混合、加熱して均一とした(1)～(10)を攪拌しながら添加して乳化し、冷却後(14)～(15)を添加、混合する。

【0099】

(1)ミツロウ	3.0
(2)ステアリン酸	2.0
(3)セタノール	3.0
(4)ラノリン	3.0
(5)流動パラフィン	15.0
(6)ミリスチン酸イソプロピル	7.0
(7)ポリオキシエチレン(20EO) ソルビタンモノステアリン酸エステル	4.2
(8)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.8
(9)グリセリルモノステアリン酸エステル	2.0
(10)グリセリルモノパルミチルエーテル	2.0
(11)プロピレングリコール	5.0
(12)トリエタノールアミン	0.6
(13)精製水	46.95
(14)アイチュリン	2.0
(15)香料	0.15
(16)赤色202号	0.05
(17)黄酸化鉄	2.25

【0100】(実施例13) 抗菌性化粧料の調整(乳化型アイライナー)

下記処方により乳化型アイライナーを調整した。即ち、(1)～(4)の油相成分を混合・加熱して溶解させる。これに(5)～(8)の水相を混合、加熱し、攪拌しながら加えて

乳化する。次いで、この乳化物に(11)～(13)を加え、コロイドミルを通して分散させた後冷却し、40℃にて(9)～(10)を加える。

【0101】

(1)ステアリン酸	3.5
(2)ミツロウ	2.0
(3)カルナバロウ	0.5
(4)マイクロクリスタリンワックス	5.0
(5)1,3-ブチレングリコール	7.0
(6)エチレングリコールモノブチルエーテル	2.5

(7) トリエタノールアミン	1.5
(8) 精製水	45.9
(9) アイチュリン	2.0
(10) 香料	0.1
(11) 3.0質量%ベントナイト抽出物	20.0
(12) 酸化チタン	8.0
(13) カーボンブラック	2.0

【0102】(実施例14) 抗菌性化粧料の調整(水性懸濁型マスカラ)

下記処方により水性懸濁型マスカラを調整した。即ち、(9)に(2)～(6)を添加して溶解させ、次いで(7)～(8)を

添加し、コロイドミルを通して分散させる。これに(1)を加え、均一に分散させる。

【0103】

(1) 50質量%酢酸ビニルエマルジョン	37.0
(2) カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.0
(3) 1,3-ブチレングリコール	3.5
(4) エチレングリコールモノメチルエーテル	3.5
(5) アイチュリン	1.0
(6) 酸化チタン	8.0
(7) カーボンブラック	1.6
(8) ベンガラ	0.4
(9) 精製水	44.0

【0104】(実施例15) 抗菌性化粧料の調整(クレンジングジェル) 下記処方によりクレンジングジェルを調整した。即ち、(3)、(7)を(11)に添加し均一とした後、70℃に加熱して均一に溶解させる。次いで冷却し

て40℃にて(9)～(10)を添加し、最後に(8)を加えて中和する。

【0105】

(1) グリセリン	15.0
(2) 1,3-ブチレングリコール	10.0
(3) 無水ケイ酸	7.0
(4) ポリオキシエチレン(20EO) ラウリルエーテル	5.0
(5) ポリオキシエチレン(20EO) 硬化ヒマシ油	2.5
(6) ジエチレングリコールモノエチルエーテル	5.0
(7) カルボキシビニルポリマー	0.5
(8) 水酸化カリウム	0.45
(9) アイチュリン	2.0
(10) 香料	0.1
(11) 精製水	52.45

【0106】(実施例16) 抗菌性化粧料の調整(ヘアリンズ)

下記処方によりヘアリンズを調整した。即ち、(9)に(5)、(7)を加え、70℃に加熱する。一方、(1)～(4)を混合、溶解し、70℃に加熱する。この油相を攪拌しな

がら、先に調製した水相に徐々に加えて予備乳化し、ホモミキサーを加えて均一とした後冷却し、40℃にて(6)、(8)を添加する。

【0107】

(1) セタノール	3.0
(2) 塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	0.7
(3) シリコン油	3.0
(4) ポリオキシエチレン(10EO) オレイルエーテル	1.0
(5) グリセリン	5.0
(6) アイチュリン	1.5
(7) 緑色3号1質量%水溶液	0.2
(8) 香料	0.1
(9) 精製水	85.5

【0108】(実施例17) 抗菌性化粧料の調整(ヘア

トリートメント)



下記処方によりヘアトリートメントを調整した。即ち、  
(1)～(7)の油相成分を混合、加熱して80℃とする。一  
方、(8)～(10)の水相成分を混合、加熱して85℃と

し、これに前記油相を添加して乳化し、冷却後、40℃  
にて(11)～(12)を添加する。

## 【0109】

(1)ポリオキシエチレン (30EO) ベヘニルエーテル	4.0
(2)自己乳化型グリセリルモノステアレート	6.0
(3)ミリスチン酸イソプロピル	5.0
(4)ヘキシルデカノール	5.0
(5)スクワラン	3.0
(6)精製ラノリン	3.0
(7)ステアリン酸	5.0
(8)ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン	5.0
(9)グリセリン	10.0
(10)精製水	52.8
(11)香料	0.2
(12)アイチュリン	1.0

## 【0110】(実施例18)抗菌性化粧料の調整(洗顔料)

下記処方により洗顔料を調整した。即ち、(1)～(6)の油  
相及び(7)、(8)の水相をそれぞれ65℃に混合加熱溶解

した後、油相に水相を加えて乳化する。冷却後、40℃  
で(9)～(10)を添加して混合する。

## 【0111】

(1)流動パラフィン	25.0
(2)セタノール	2.0
(3)ラノリン	2.0
(4)モノステアリン酸グリセリル	5.0
(5)ポリオキシエチレンステアリルエーテル	5.0
(6)ポリオキシエチレン (20EO) ソルビタンモノステアレート	1.0
(7)1,3-ブチレングリコール	10.0
(8)精製水	48.4
(9)香料	0.1
(10)アイチュリン	1.5

## 【0112】(実施例19)抗菌性化粧料の調整(ボディシャンプー)

下記処方によりボディシャンプーを調整した。即ち、

(1)～(8)の各成分を順次(9)に添加し、均一に混合す  
る。

## 【0113】

(1)ラウリルエーテル硫酸ナトリウム	20.0
(2)ミリスチルエーテル硫酸ナトリウム	10.0
(3)カプリン酸ジエタノールアミド	3.0
(4)ポリオキシプロピレン (10PO) ポリオキシエチレン (20EO) セチルエーテル	3.5
(5)塩化ナトリウム	2.5
(6)グリセリン	10.0
(7)アイチュリン	0.5
(8)香料	0.3
(9)精製水	50.2

【0114】次に、上記の実施例5～19について、抗  
菌活性、皮膚刺激性及び使用時の不快感について評価を  
行った。

## 【0115】(1)抗菌活性の評価

細菌として大腸菌 (*Escherichia coli*)、黄色ブドウ球  
菌 (*Staphylococcus aureus*) 及び緑膿菌 (*Pseudomonas*  
*aeruginosa*) を、真菌としてカンジダ (*Candida albica*  
*ns*) 及び黒カビ (*Aspergillus niger*) を用いて、試料

1g当たり細菌は $10^6$ 個、真菌は $10^5$ 個を植菌し、3  
7℃及び25℃でそれぞれ培養し、2週間後に、細菌に  
ついては死滅した場合、真菌については生菌数が1/1  
000以下となった場合に合格であると判断した。なお  
抗菌力試験結果は、表において合格したものを「○」、  
不合格のものを「×」として示した。

## 【0116】

## 【表5】

実施例	細菌			真菌	
	大腸菌	黄色ブドウ球菌	緑膿菌	カンジダ	黒カビ
5	○	○	○	○	○
6	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	○
9	○	○	○	○	○
10	○	○	○	○	○
11	○	○	○	○	○
12	○	○	○	○	○
13	○	○	○	○	○
14	○	○	○	○	○
15	○	○	○	○	○
16	○	○	○	○	○
17	○	○	○	○	○
18	○	○	○	○	○
19	○	○	○	○	○

【0117】表5において明らかなように、本発明の実施例5～19においては、いずれも細菌及び真菌の双方に対して十分な抗菌活性が認められた。

【0118】(2) 皮膚刺激性の評価

実施例5～19について、男性パネラー35名を用いて、48時間閉塞貼付試験を行い、表6に示す判定基準

により評価し、35名の皮膚刺激指数の平均値を求めた。なお、実施例15～19については、1.0質量%水溶液を試験に用いた。

【0119】

【表6】

皮膚状態	皮膚刺激指数
紅斑を認めず	0
微弱な紅斑発生	1
明確な紅斑発生	2
中程度の紅斑発生	3
著しい紅斑発生	4
浮腫を認めず	0
わずかな浮腫発生	1
明確な浮腫発生	2
中程度の浮腫発生	3
1mmを越える浮腫発生	4

【0120】(3) 使用時の不快感の評価

女性パネラー20名を1群とし、各群に実施例5～19

のそれぞれを使用させ、塗布後30秒から1分間の間に感じる差のような痛み、ヒリヒリ感、チクチク感といっ

た不快感について評価させた。

【0121】評価結果は、

「非常に強く感じる」 = 5点  
 「やや強く感じる」 = 4点  
 「感じる」 = 3点  
 「少し感じる」 = 2点  
 「微妙に感じる」 = 1点

「感じない」 = 0点

として評価し、20名の平均値で示した。

【0122】この際、実施例15～19については1.0質量%水溶液を試験に用いた。結果を下記表にまとめて示す。

【表7】

実施例	皮膚刺激指数	使用時の不快感
5	0.10	0.80
6	0.13	0.70
7	0.15	1.00
8	0.17	0.80
9	0.22	0.55
10	0.15	0.70
11	0.05	1.10
12	0.28	0.15
13	0.27	0.85
14	0.25	1.00
15	0.28	1.00
16	0.30	1.00
17	0.15	1.00
18	0.25	1.00
19	0.20	1.00

【0123】表7から、本発明の実施例5～19については、いずれにおいても皮膚疾患予防治療剤刺激性は認められず、使用時の不快感も僅かに感じられる程度である。このように、本発明により抗菌作用が増強され、しかも皮膚刺激性のみならず、使用時の不快感もほとんど感じられない抗菌性低刺激化粧料を得ることができる。

【0124】

【発明の効果】本発明の抗菌性化粧料組成物は、ヒトや環境に対して極めて安全であるアイチュリン系ペプチド

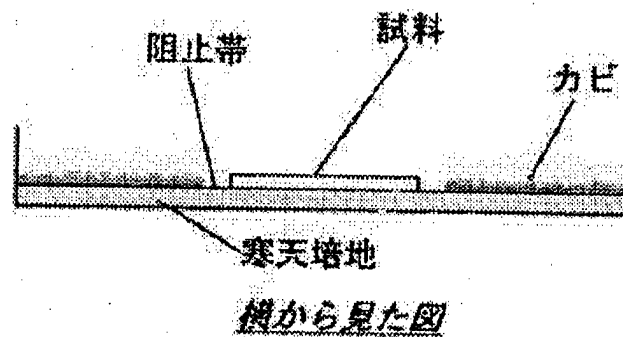
により化粧品の微生物汚染に対する安定性を飛躍的に高めると共に、化粧品に含まれるビタミン他の脂溶性の機能成分の皮膚浸透性を高め、その効果を増強することができる。

【0125】

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の抗菌性化粧料組成物を用いたカビ発育試験の一例を示す装置図。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K	7/032	A 6 1 K	7/032
	7/035		7/035
	7/06		7/06
	7/08		7/08
	7/50		7/50

(72)発明者	続木 敏	F ターム(参考)	4C083 AA082 AA112 AB032 AB232
	千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号		AB242 AB332 AB432 AB442
	昭和電工株式会社総合研究所内		AC012 AC022 AC072 AC102
(72)発明者	小方 英二		AC122 AC172 AC242 AC342
	千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号		AC392 AC422 AC432 AC442
	昭和電工株式会社総合研究所内		AC542 AC642 AC692 AC792
			AD092 AD112 AD152 AD272
			AD411 AD412 AD611 CC02
			CC04 CC05 CC11 CC12 CC14
			CC23 CC33 DD27 DD32 DD33
			DD41 EE14